

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО  
ПРЕПАРАТА

**Эманера<sup>®</sup>**

**Emanera<sup>®</sup>**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Эманера<sup>®</sup>

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** эзомепразол

**Лекарственная форма:** капсулы кишечнорастворимые

**Состав**

**1 капсула кишечнорастворимая 20 мг/40 мг содержит:**

*Ядро пеллет:*

*Действующее вещество:* эзомепразола магния дигидрат 21,688 мг/43,376 мг  
(эквивалентно эзомепразолу магния 20,645 мг/41,290 мг, эквивалентно эзомепразолу  
20,000 мг/40,000 мг)

*Вспомогательные вещества:* сахарная крупка [сахароза, патока крахмальная],  
повидон К30, натрия лаурилсульфат

*Оболочка пеллет:*

Опадрай II Белый 85F28751<sup>1</sup>, магния гидроксикарбонат (магния карбонат тяжелый),  
метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1], дисперсия 30 %<sup>2</sup>, тальк, макрогол-  
6000, титана диоксид (E171), полисорбат-80

Желатиновая капсула

*Состав пустых желатиновых капсул:*

*Корпус капсулы:* краситель железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171), желатин<sup>3</sup>

*Крышечка капсулы:* краситель железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171),  
желатин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Опадрай II Белый 85F28751: поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол-  
3000, тальк

<sup>2</sup>Дисперсия Eudragit L30D содержит помимо метакриловой кислоты, этилакрилата  
сополимера и воды также натрия лаурилсульфат (0,7 % из расчета на твердое вещество в  
дисперсии) и полисорбат-80 (2,3 % из расчета на твердое вещество в дисперсии) в  
качестве эмульгаторов.

<sup>3</sup>Содержит в среднем 14,5 % воды (потеря в массе при высушивании).

### **Описание**

#### *Капсулы 20 мг:*

Капсулы № 3. Корпус и крышечка капсулы светло-розового цвета. Содержимое капсулы: таблетки от белого до почти белого цвета.

#### *Капсулы 40 мг:*

Капсулы № 1. Корпус и крышечка капсулы от розового до розового со слабеватым сероватым оттенком цвета. Содержимое капсулы: таблетки от белого до почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** средства для лечения кислотозависимых заболеваний; противоязвенные средства и средства для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ); ингибиторы протонного насоса

**Код АТХ:** A02BC05

### **Фармакологические свойства**

#### *Фармакодинамика*

Эзомепразол является S-изомером омепразола и снижает секрецию соляной кислоты в желудке путем специфического ингибирования протонной помпы в париетальных клетках желудка. S- и R-изомеры омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью.

#### *Механизм действия*

Эзомепразол является слабым основанием, которое переходит в активную форму в сильно кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка и ингибирует протонную помпу – фермент  $H^+/K^+$ -АТФазу, при этом происходит ингибирование как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты.

#### *Влияние на секрецию соляной кислоты в желудке*

Действие эзомепразола развивается в течение 1 часа после перорального приема 20 мг или 40 мг. При ежедневном приеме эзомепразола в течение 5 дней в дозе 20 мг один раз в сутки средняя максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) соляной кислоты после стимуляции пентагастрином снижается на 90 % (при измерении концентрации кислоты через 6-7 часов после приема препарата на 5-й день терапии).

У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и наличием клинических симптомов через 5 дней ежедневного перорального приема эзомепразола в

дозе 20 мг или 40 мг значение внутрижелудочного рН выше 4 поддерживалось в течение, в среднем, 13 и 17 часов из 24 часов. На фоне приема эзомепразола в дозе 20 мг в сутки значение внутрижелудочного рН выше 4 поддерживалось не менее 8, 12 и 16 часов у 76 %, 54 % и 24 % пациентов соответственно. Для 40 мг эзомепразола это соотношение составляет 97 %, 92 % и 56 % соответственно.

Выявлена корреляция между концентрацией эзомепразола в плазме и ингибированием секреции соляной кислоты (для оценки концентрации использовали параметр площади под кривой «концентрация-время» (AUC)).

*Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции соляной кислоты*

При приеме эзомепразола в дозе 40 мг заживление рефлюкс-эзофагита наступает приблизительно у 78 % пациентов через 4 недели терапии и у 93 % – через 8 недель терапии.

Лечение эзомепразолом в дозе 20 мг два раза в сутки в комбинации с соответствующими антибиотиками в течение 1 недели приводит к успешной эрадикации *Helicobacter pylori* приблизительно у 90 % пациентов.

Пациентам с неосложненной язвенной болезнью после недельного эрадикационного курса не требуется последующей монотерапии препаратами, понижающими секрецию желез желудка, для заживления язвы и устранения симптомов.

Эффективность эзомепразола при кровотечении из пептической язвы была показана в исследовании у пациентов с кровотечением из пептической язвы, подтвержденным эндоскопически.

*Другие эффекты, связанные с ингибированием секреции соляной кислоты*

Во время лечения препаратами, понижающими секрецию желез желудка, концентрация гастрин в плазме повышается в результате снижения секреции кислоты. Вследствие снижения секреции соляной кислоты повышается концентрация хромогранина А (CgA). Повышение концентрации CgA может оказывать влияние на результаты обследований для выявления нейроэндокринных опухолей. Для предотвращения данного влияния терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) необходимо приостановить за 5-14 дней до проведения исследования концентрации CgA. Если за это время концентрация CgA не вернулась к нормальному значению, исследование следует повторить.

У детей и взрослых пациентов, длительное время получавших эзомепразол, отмечается увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, вероятно связанное с повышением концентрации гастрин в плазме. Клинической значимости данное явление не имеет.

У пациентов, принимающих препараты, понижающие секрецию желез желудка, в течение длительного промежутка времени, чаще отмечается образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате выраженного ингибирования секреции соляной кислоты. Кисты доброкачественные и подвергаются обратному развитию.

Применение лекарственных препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты в желудке, в том числе ИПП, сопровождается увеличением содержания в желудке микробной флоры, в норме присутствующей в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Применение ИПП может приводить к незначительному увеличению риска инфекционных заболеваний ЖКТ, вызванных бактериями рода *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.* и, у госпитализированных пациентов, вероятно, *Clostridium difficile*.

В ходе двух проведенных сравнительных исследований с ранитидином эзомепразол показал лучшую эффективность в отношении заживления язв желудка у пациентов, получавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

В ходе двух исследований эзомепразол показал высокую эффективность в отношении профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, получавших НПВП (возрастная группа старше 60 лет и/или с пептической язвой в анамнезе), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

### **Фармакокинетика**

#### *Абсорбция и распределение*

Эзомепразол неустойчив в кислой среде, поэтому для перорального применения используют кишечнорастворимые капсулы, содержащие пеллеты препарата, оболочка которых устойчива к действию желудочного сока. В условиях *in vivo* лишь незначительная часть эзомепразола превращается в R-изомер. Эзомепразол быстро всасывается:  $C_{max}$  в плазме достигается через 1-2 часа после приема. Абсолютная биодоступность эзомепразола после однократного приема дозы 40 мг составляет 64 % и возрастает до 89 % на фоне ежедневного приема один раз в сутки. Для дозы 20 мг эзомепразола эти показатели составляют 50 % и 68 % соответственно. Объем распределения при равновесной концентрации у здоровых людей составляет приблизительно 0,22 л/кг массы тела. Эзомепразол связывается с белками плазмы на 97 %. Прием пищи замедляет и снижает всасывание эзомепразола в желудке, однако это не оказывает существенного влияния на эффективность ингибирования секреции соляной кислоты.

#### *Метаболизм и экскреция*

Эзомепразол подвергается метаболизму с участием системы цитохрома P450. Основная часть метаболизируется при участии специфического полиморфного изофермента CYP2C19, при этом образуются гидроксированные и десметилированные метаболиты эзомепразола. Метаболизм оставшейся части осуществляется изоферментом CYP3A4; при этом образуется сульфопроизводное эзомепразола, являющееся основным метаболитом, определяемым в плазме.

Параметры, приведенные ниже, отражают, в основном, характер фармакокинетики у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19.

Общий клиренс составляет примерно 17 л/час после однократного приема эзомепразола и 9 л/час – после многократного приема. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 1,3 часа при систематическом приеме один раз в сутки. AUC возрастает при повторном приеме эзомепразола. Дозозависимое увеличение AUC при повторном приеме эзомепразола носит нелинейный характер, что является следствием снижения метаболизма при «первом прохождении» через печень, а также снижения системного клиренса, вероятно вызванного ингибированием изофермента CYP2C19 эзомепразолом и/или его сульфопроизводным. При ежедневном приеме один раз в сутки эзомепразол полностью выводится из плазмы крови в перерыве между приемами и не кумулирует.

Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию желудочной кислоты. При пероральном применении до 80 % дозы выводится в виде метаболитов с мочой, остальное количество выводится с фекалиями. В моче обнаруживается менее 1 % неизмененного эзомепразола.

#### *Пациенты с сниженной активностью изофермента CYP2C19*

Приблизительно у  $2,9 \pm 1,5$  % населения снижена активность изофермента CYP2C19. У таких пациентов метаболизм эзомепразола, в основном, осуществляется в результате действия CYP3A4. При систематическом приеме 40 мг эзомепразола однократно в сутки среднее значение AUC на 100 % превышает значение этого параметра у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19. Средние значения  $C_{max}$  в плазме крови у пациентов со сниженной активностью изофермента повышены приблизительно на 60 %. Указанные особенности не влияют на дозу и способ применения эзомепразола.

#### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста (71-80 лет) метаболизм эзомепразола не претерпевает значительных изменений.

#### *Пол*

После однократного приема 40 мг эзомепразола среднее значение AUC у женщин на 30 % превышает таковое у мужчин. При ежедневном приеме эзомепразола один раз в сутки

различий в фармакокинетике у мужчин и женщин не отмечается. Указанные особенности не влияют на дозу и способ применения эзомепразола.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью метаболизм эзомепразола может нарушаться. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью скорость метаболизма снижена, что приводит к увеличению AUC для эзомепразола в 2 раза.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Изучение фармакокинетики у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Поскольку через почки осуществляется выведение не самого эзомепразола, а его метаболитов, можно полагать, что метаболизм эзомепразола у пациентов с почечной недостаточностью не изменяется.

#### *Дети*

У детей в возрасте 12-18 лет после повторного приема 20 мг и 40 мг эзомепразола значение AUC и время достижения  $C_{max}$  в плазме крови были сходны со значениями AUC и времени достижения  $C_{max}$  у взрослых.

### **Показания к применению**

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ):
  - лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита;
  - длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива;
  - симптоматическое лечение ГЭРБ.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.  
В составе комбинированной терапии:
  - лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*;
  - профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori*.
- Длительная кислотоподавляющая терапия у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (после внутривенного применения препаратов, понижающих секрецию желез желудка, для профилактики рецидива).
- Пациенты, длительно принимающие НПВП:
  - заживление язвы желудка, связанной с приемом НПВП;
  - профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП у пациентов, относящихся к группе риска.

- Синдром Золлингера-Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией желез желудка, в том числе идиопатическая гиперсекреция.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам и/или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Детский возраст до 12 лет по показанию ГЭРБ и детский возраст до 18 лет по другим показаниям (отсутствуют данные по эффективности и безопасности).
- Одновременный прием с атазанавиром и нелфинавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

### **С осторожностью**

Почечная недостаточность тяжелой степени (опыт применения ограничен).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

Недостаточно данных о применении эзомепразола у беременных женщин.

В эпидемиологических исследованиях во время применения рацемической смеси омепразола не выявлено фетотоксических эффектов или нарушений развития плода.

В исследованиях с эзомепразолом у животных не выявлено прямого или опосредованного отрицательного воздействия на развитие эмбриона или плода, также не выявлено прямого или опосредованного отрицательного влияния на течение беременности, родов и в постнатальном периоде развития новорожденного.

Беременным женщинам следует назначать препарат только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

#### *Период грудного вскармливания*

В настоящее время неизвестно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком, поэтому не следует применять препарат Эманера® в период грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь. Капсулу следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Для пациентов с затрудненным глотанием содержимое капсулы можно высыпать в половину стакана негазированной воды (не следует использовать другие жидкости, так как защитная оболочка пеллет может раствориться), размешать, после чего взвесить пеллет следует выпить сразу или в течение 30 минут. Затем снова наполнить стакан водой наполовину, ополоснуть стенки стакана, размешать остатки и выпить. Пеллеты не следует разжевывать или раздавливать.

Пациентам, которые не могут самостоятельно глотать, содержимое капсул следует растворить в негазированной воде и ввести эзомепразол через назогастральный зонд. Важно, чтобы выбранные шприц и зонд подходили для выполнения данной процедуры. Указания по подготовке и введению препарата через назогастральный зонд приведены в подразделе «Введение препарата через назогастральный зонд».

### **Взрослые и дети старше 12 лет**

#### ***ГЭРБ***

Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита: по 40 мг один раз в сутки в течение 4-х недель.

Рекомендуется дополнительный 4-х недельный курс лечения в случаях, когда после первого курса лечения заживление эзофагита не наступает или сохраняются симптомы.

Длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива: по 20 мг один раз в сутки.

Симптоматическое лечение ГЭРБ: 20 мг один раз в сутки – пациентам без эзофагита.

Если после 4-х недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное обследование пациента. После устранения симптомов можно перейти на режим приема препарата «по требованию», т. е. принимать препарат Эманера® по 20 мг один раз в сутки при возобновлении симптомов. Для пациентов, принимающих НПВП и относящихся к группе риска развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, не рекомендуется лечение в режиме «по требованию».

### **Взрослые пациенты**

#### ***Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки***

*В составе комбинированной терапии с целью эрадикации Helicobacter pylori*

- Лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: препарат Эманера® 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг. Все препараты принимаются два раза в сутки в течение 1 недели.
- Профилактика рецидивов пептических язв, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: препарат Эманера® 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг. Все препараты принимаются два раза в сутки в течение 1 недели.



*Длительная кислотоподавляющая терапия у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (после внутривенного применения препаратов, понижающих секрецию желез желудка, для профилактики рецидива)*

Препарат Эманера® 40 мг один раз в сутки в течение 4-х недель после окончания внутривенной терапии препаратами, понижающими секрецию желез желудка.

*Пациенты, длительно принимающие НПВП*

- заживление язвы желудка, связанной с приемом НПВП: препарат Эманера® 20 мг или 40 мг один раз в сутки. Длительность лечения составляет 4-8 недель.
- профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП: препарат Эманера® 20 мг или 40 мг один раз в сутки.

*Состояния, связанные с патологической гиперсекрецией желез желудка, в том числе синдром Золлингера-Эллисона и идиопатическая гиперсекреция*

Рекомендуемая начальная доза препарата Эманера® – 40 мг два раза в сутки. В дальнейшем доза подбирается индивидуально, длительность лечения определяется клинической картиной заболевания. Имеется опыт применения препарата в дозах до 120 мг два раза в сутки.

#### **Особые группы пациентов**

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Коррекция дозы препарата Эманера® не требуется. Однако опыт применения эзомепразола у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени ограничен; в связи с этим, при назначении препарата Эманера® таким пациентам следует соблюдать осторожность (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

При печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести коррекция дозы препарата Эманера® не требуется. Для пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени максимальная суточная доза не должна превышать 20 мг.

*Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы препарата Эманера® не требуется.

#### **Введение препарата через назогастральный зонд**

*При назначении препарата через назогастральный зонд*

1. Откройте капсулу и высыпьте содержимое капсулы в специальный шприц. Добавьте в шприц 25 мл питьевой воды и примерно 5 мл воздуха. Для некоторых зондов может потребоваться разведение препарата в 50 мл питьевой воды для того, чтобы предотвратить засорение зонда пеллетами, содержащимися в капсуле.
2. После добавления воды сразу же встряхните шприц до получения суспензии.

3. Убедитесь, что наконечник не засорился (немного надавив на поршень, держа шприц в положении наконечником вверх).
4. Введите наконечник шприца в зонд, продолжая удерживать его направленным вверх.
5. Встряхните шприц и переверните его наконечником вниз. Немедленно введите 5-10 мл растворенного препарата в зонд. После введения раствора верните шприц в прежнее положение и встряхните (шприц должен удерживаться наконечником вверх, чтобы избежать засорения наконечника).
6. Вновь опустите шприц наконечником вниз и введите еще 5-10 мл раствора в зонд. Повторите процедуру, пока шприц не будет пуст.
7. В случае остатка части препарата в виде осадка в шприце: наполните шприц 25 мл воды и 5 мл воздуха и повторите процедуры, описанные в пунктах 5 и 6. Для некоторых зондов для этой цели может понадобиться 50 мл питьевой воды.

### **Побочное действие**

Ниже приведены нежелательные реакции, не зависящие от режима дозирования препарата, отмеченные в ходе клинических исследований и при пострегистрационном применении препарата.

Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1000$ ); очень редко ( $< 10000$ ); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

редко – лейкопения, тромбоцитопения;

очень редко – агранулоцитоз, панцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

редко – реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок).

*Нарушения метаболизма и питания:*

нечасто – периферические отеки;

редко – гипонатриемия;

очень редко – гипомагниемия, гипокальциемия вследствие тяжелой гипомагниемии, гипокалиемия вследствие гипомагниемии.

*Психические нарушения:*

нечасто – бессонница;

редко – депрессия, возбуждение, замешательство;  
очень редко – галлюцинации, агрессивное поведение.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

часто – головная боль;  
нечасто – головокружение, парестезии, сонливость;  
редко – нарушение вкуса.

*Нарушения со стороны органа зрения:*

редко – нечеткость зрения.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

редко – бронхоспазм.

*Желудочно-кишечные нарушения:*

часто – боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, железистые полипы дна желудка (доброкачественные);  
нечасто – сухость слизистой оболочки полости рта;  
редко – стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта;  
очень редко – микроскопический колит (подтвержденный гистологически).

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

нечасто – повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови;  
редко – гепатит (с желтухой или без);  
очень редко – печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

нечасто – дерматит, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница;  
редко – алопеция, фотосенсибилизация;  
очень редко – мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром);  
частота неизвестна – подострая кожная красная волчанка (ПККВ).

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:*

нечасто – перелом шейки бедренной кости, костей запястья или позвоночника;  
редко – артралгия, миалгия;  
очень редко – мышечная слабость.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

очень редко – интерстициальный нефрит, у некоторых пациентов была зарегистрирована почечная недостаточность.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:*

очень редко – гинекомастия.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:*

редко – недомогание, повышенное потоотделение.

## **Передозировка**

*Симптомы*

На настоящий момент описаны крайне редкие случаи умышленной передозировки эзомепразола. Прием эзомепразола внутрь в дозе 280 мг сопровождался общей слабостью и симптомами со стороны ЖКТ. Разовый прием 80 мг эзомепразола не вызывал каких-либо отрицательных последствий.

*Лечение*

Антидот эзомепразола неизвестен. Эзомепразол хорошо связывается с белками плазмы крови, поэтому диализ малоэффективен. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и общее поддерживающее лечение.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### ***Влияние эзомепразола на фармакокинетику других препаратов***

*Лекарственные препараты, всасывание которых зависит от уровня pH*

Снижение секреции соляной кислоты в желудке на фоне лечения эзомепразолом и другими ИПП II может привести к изменению абсорбции препаратов, всасывание которых зависит от уровня кислотности среды. Подобно антацидам и другим препаратам, снижающим кислотность желудочного сока, применение эзомепразола может приводить к снижению всасывания *кетоназола, итраконазола и эрлотиниба* и повышению всасывания таких препаратов, как *дигоксин*.

Одновременный прием эзомепразола в дозе 20 мг один раз в сутки и *дигоксина* повышает биодоступность *дигоксина* на 10 % (биодоступность *дигоксина* повышалась на величину до 30 % у двух из десяти пациентов).

Известно о взаимодействии эзомепразола с *некоторыми противовирусными препаратами*. Механизм и клиническое значение этих взаимодействий не всегда известны. Снижение кислотности желудочного сока на фоне терапии эзомепразолом может влиять на всасывание *противовирусных препаратов*. Также возможно взаимодействие на уровне изофермента CYP2C19. На фоне терапии эзомепразолом отмечается снижение концентрации в сыворотке крови *некоторых противовирусных препаратов (атазанавир и нелфинавир)*. Поэтому одновременное применение противопоказано. Одновременное применение эзомепразола

(40 мг один раз в сутки) с *атазанавиром* 300 мг/*ритонавиром* 100 мг у здоровых добровольцев сопровождается выраженным уменьшением биодоступности атаканавира (AUC,  $C_{\max}$  и минимальная концентрация ( $C_{\min}$ ) в плазме крови снизились примерно на 75 %). Увеличение дозы *атазанавира* до 400 мг не компенсировало воздействия омепразола на биодоступность *атазанавира*.

При одновременном применении омепразола с *саквинавиром* повышается концентрация *саквинавира* в сыворотке крови.

Учитывая сходные фармакокинетические и фармакодинамические свойства омепразола и эзомепразола, одновременное применение эзомепразола с *противовирусными препаратами, такими как атаканавир и нелфинавир*, противопоказано.

#### Метотрексат

У некоторых пациентов отмечали повышение концентрации метотрексата в сыворотке крови на фоне одновременного применения с ИПП. При применении высоких доз метотрексата следует рассмотреть возможность временной отмены эзомепразола.

#### Такролимус

При одновременном применении с такролимусом возможно увеличение сывороточных концентраций такролимуса.

#### Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP2C19

Эзомепразол ингибирует изофермент CYP2C19, основной изофермент метаболизма эзомепразола. Таким образом, при одновременном применении эзомепразола с препаратами, в метаболизме которых участвует изофермент CYP2C19, такими как *диазепам, циталопрам, имипрамин, клонипрамин, фенитоин* и т. д., может увеличиваться концентрация этих препаратов в плазме крови и, соответственно, потребоваться уменьшение их дозы. Это особенно необходимо учитывать при назначении препарата Эманера® в режиме «по требованию».

Так, при одновременном применении с 30 мг эзомепразола снижается клиренс *диазепама* (субстрат изофермента CYP2C19) на 45 %.

Одновременное применение эзомепразола в дозе 40 мг приводит к повышению концентрации *фенитоина* в плазме крови у пациентов с эпилепсией на 13 %. Рекомендуется контролировать концентрации фенитоина в плазме крови в начале терапии эзомепразолом и при его отмене.

При применении омепразола в дозе 40 мг увеличивается  $C_{\max}$  и AUC *вориконазола* (субстрат изофермента CYP2C19) на 15 % и 41 % соответственно.

Время коагуляции при одновременном длительном приеме *варфарина* и эзомепразола в дозе 40 мг остается в допустимых пределах. Однако сообщалось о нескольких случаях

клинически значимого повышения индекса международного нормализованного отношения (МНО). Рекомендуется контролировать МНО в начале и по окончании одновременного применения эзомепразола и *варфарина или других производных кумарина*.

Применение эзомепразола в дозе 40 мг приводило к увеличению  $C_{max}$  и AUC *цилостазола* на 18 % и 26 % соответственно, для одного из активных метаболитов *цилостазола* увеличение составило 29 % и 69 % соответственно.

Одновременное применение эзомепразола в дозе 40 мг с *цизапридом* приводит к повышению значений фармакокинетических параметров *цизаприда* у здоровых добровольцев: AUC – на 32 % и  $T_{1/2}$  – на 31 %, однако  $C_{max}$  при этом значительно не изменяется. Незначительное удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), которое наблюдается при монотерапии *цизапридом*, не увеличивалось при добавлении эзомепразола.

Результаты, полученные в исследованиях с участием здоровых добровольцев, доказали фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие между *клопидогрелом* (нагрузочная доза 300 мг/поддерживающая доза 75 мг/сут) и эзомепразолом (40 мг в сутки при приеме внутрь), которое приводит к уменьшению системной экспозиции активного метаболита *клопидогрела* в среднем на 40 % и к уменьшению максимального подавления АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов в среднем на 14 %.

При применении *клопидогрела* одномоментно с фиксированной комбинацией 81 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК) + 20 мг эзомепразола, по сравнению с применением только *клопидогрела*, в исследовании с участием здоровых добровольцев наблюдалось уменьшение системной экспозиции активного метаболита *клопидогрела* почти на 40 %. Тем не менее, максимальные уровни подавления (АДФ индуцированной) агрегации тромбоцитов у данных здоровых добровольцев были одинаковыми в группах *клопидогрела* и *клопидогрела* с фиксированной комбинацией (АСК + эзомепразол).

Как в наблюдательных, так и в клинических исследованиях были получены противоречивые данные относительно клинических последствий фармакокинетического/фармакодинамического взаимодействия эзомепразола на основные сердечно-сосудистые события. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения *клопидогрела*.

Лекарственные препараты с отсутствием клинически значимого взаимодействия

Эзомепразол не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики *амоксциллина* и *хинидина*.

Одновременное непродолжительное применение эзомепразола и *напроксена* или *рофекоксиба* не выявило клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

#### ***Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику эзомепразола***

*Лекарственные препараты, ингибирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4*

В метаболизме эзомепразола принимают участие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4.

При одновременном применении эзомепразола с *кларитромицином* (ингибитор изофермента CYP3A4) (500 мг два раза в сутки) увеличивается значение AUC эзомепразола в 2 раза.

Одновременное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 (например, *вориконазол*) может сопровождаться увеличением AUC эзомепразола более чем в 2 раза. Обычно в таких ситуациях не требуется изменения дозы эзомепразола. У пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени или при необходимости длительной терапии следует решить вопрос о снижении дозы эзомепразола.

*Лекарственные препараты, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4*

Лекарственные препараты, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как *рифампицин* и препараты *Зверобоя продырявленного*, при одновременном применении с эзомепразолом могут приводить к снижению концентрации эзомепразола в плазме крови за счет ускорения его метаболизма.

#### **Особые указания**

При появлении тревожных симптомов (например, таких как значительная, спонтанная потеря массы тела, повторная рвота, дисфагия, рвота с примесью крови или мелена), а также при подозрении или выявлении язвы желудка необходимо исключить злокачественное новообразование, поскольку применение препарата Эманера® может уменьшить выраженность симптомов и отсрочить постановку диагноза.

Пациенты, длительно (особенно более года) принимающие препарат Эманера®, должны находиться под регулярным медицинским наблюдением.

Пациенты, принимающие препарат «по требованию», должны быть информированы о необходимости обращения к врачу при изменении характера симптомов. Учитывая колебания концентрации эзомепразола в плазме крови при применении препарата в режиме «по требованию», следует учитывать взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При применении эзомепразола с целью эрадикации *Helicobacter pylori* следует учитывать возможное взаимодействие между компонентами тройной терапии. Кларитромицин

является мощным ингибитором изофермента CYP3A4, поэтому следует учитывать противопоказания и лекарственное взаимодействие кларитромицина при назначении тройной терапии пациентам, одновременно принимающим препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP3A4, такие как цизаприд.

#### *Желудочно-кишечные инфекции*

Терапия ИППИ может привести к незначительному увеличению риска развития инфекционных заболеваний ЖКТ, например, вызванных бактериями рода *Salmonella* и *Campylobacter spp* (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакодинамика»).

#### *Влияние на результаты лабораторных исследований*

Повышение концентрации CgA в плазме крови может влиять на результаты исследований, проводимых с целью диагностики нейроэндокринных опухолей. Во избежание данного влияния лечение препаратом Эманера® следует прекратить не менее чем за 5 дней до определения концентрации CgA (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакодинамика») в плазме крови. Если концентрации CgA и гастрин не вернулись в диапазон нормальных значений после начального измерения, следует провести контрольное исследование через 14 дней после прекращения лечения ИППИ.

#### *Гипомагниемия*

Были зарегистрированы случаи тяжелой гипомагниемии у пациентов, получающих лечение ИППИ, такими как эзомепразол, на протяжении не менее 3-х месяцев и, в большинстве случаев, в течение года. Могут возникнуть тяжелые проявления гипомагниемии, такие как утомляемость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, но они могут развиваться постепенно и могут быть упущены из виду. У пациентов с наиболее выраженными нарушениями гипомагниемия уменьшалась после заместительной терапии магнием и отмены ИППИ.

У пациентов, которым планируется длительная терапия или которые принимают ИППИ одновременно с дигоксином или препаратами, вызывающими гипомагниемию (например, диуретики), медицинские работники должны предусмотреть возможность контроля содержания магния в плазме крови до начала лечения ИППИ и периодически во время лечения.

#### *Переломы шейки бедренной кости, костей запястья и позвоночника*

ИППИ, особенно при применении в высоких дозах и на протяжении длительного времени (более 1 года), могут умеренно повышать риск перелома шейки бедра, костей запястья и позвоночника, преимущественно у лиц пожилого возраста или при наличии других выявленных факторов риска. Согласно результатам наблюдательных исследований ИППИ могут повышать общий риск перелома на 10-40 %. Определенная степень такого



повышения может быть обусловлена другими факторами риска. Пациенты с риском развития остеопороза должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и должны потреблять достаточное количество витамина D и кальция.

#### *ПККВ*

Применение ИПП связано с крайне редкими случаями ПККВ. В случае возникновения патологических изменений кожи, особенно на открытых ее участках, сопровождающихся артралгией, пациенту следует незамедлительно обратиться за медицинской помощью. Врачу следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Эманера®. ПККВ вследствие предшествующей терапии ИПП может увеличить риск развития ПККВ при последующей терапии другими ИПП.

#### *Специальная информация о вспомогательных веществах*

##### Сахароза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

##### Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну капсулу, то есть, по сути, не содержит натрия.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

В связи с тем, что во время терапии препаратом могут наблюдаться головокружение, нечеткость зрения и сонливость, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими механизмами.

#### **Форма выпуска**

Капсулы кишечнорастворимые, 20 мг, 40 мг.

По 7 капсул в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 4 или 8 блистеров помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес**

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

**Производитель**

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей**

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: +7 (495) 981-10-95, факс: +7 (495) 981-10-91